

## **RÉSUMÉ DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cisatracurium Accordpharma 2 mg/ml Solution injectable/pour perfusion

### **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

1 ml de solution injectable ou pour perfusion contient 2,68 mg de bésilate de cisatracurium, équivalent à 2 mg de cisatracurium.

Un flacon de 2,5 ml de solution injectable ou pour perfusion contient 6,7 mg de bésilate de cisatracurium, équivalent à 5 mg de cisatracurium.

Un flacon de 5 ml de solution injectable ou pour perfusion contient 13,4 mg de bésilate de cisatracurium, équivalent à 10 mg de cisatracurium.

Un flacon de 10 ml de solution injectable ou pour perfusion contient 26,8 mg de bésilate de cisatracurium, équivalent à 20 mg de cisatracurium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable/pour perfusion.

Solution incolore à jaune pâle ou jaune verdâtre.

Pratiquement exempte de particules visibles, avec un pH de 3,0 à 5,0.

### **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

Le Cisatracurium Accordpharma est un curare non dépolarisant, à durée d'action intermédiaire, pour administration intraveineuse.

#### **4.1 Indications thérapeutiques**

Le Cisatracurium Accordpharma est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant à partir d'1 □ mois au cours des interventions chirurgicales et autres procédures. L'utilisation du cisatracurium est aussi indiquée chez l'adulte nécessitant des soins intensifs. Le cisatracurium peut être utilisé comme traitement adjuvant à l'anesthésie générale, ou à la sédation en unité de soins intensifs (USI), pour relaxer les muscles squelettiques, et pour faciliter l'intubation trachéale et la ventilation mécanique.

#### **4.2. Posologie et mode d'administration**

Le Cisatracurium Accordpharma doit être uniquement administré par, ou sous la supervision d'anesthésistes ou d'autres cliniciens qui sont familiarisés avec l'utilisation et l'action des curares. Des équipements doivent être disponibles pour l'intubation trachéale et le maintien de la ventilation pulmonaire et d'une oxygénation artérielle adéquate.

Veillez noter que le Cisatracurium Accordpharma ne doit pas être mélangé dans la même seringue ou administré simultanément à travers la même aiguille qu'une émulsion injectable de propofol, ni avec des solutions alcalines telles que le thiopental sodique (voir rubrique 6.2).

Cisatracurium Accordpharma ne contient pas d'agent de conservation antimicrobien et est destiné à un usage chez un seul patient.

### Conseils en matière de surveillance

Comme avec les autres agents bloquants neuromusculaires, la surveillance de la fonction neuromusculaire est recommandée pendant l'utilisation de Cisatracurium Accordpharma de manière à personnaliser la posologie en fonction des besoins du patient.

### Utilisation par injection intraveineuse en bolus

#### Posologie chez l'adulte

**Intubation trachéale :** La dose recommandée de Cisatracurium Accordpharma pour l'intubation chez l'adulte est de 0,15 mg/kg (de poids corporel). Cette dose a produit des conditions bonnes à excellentes pour l'intubation trachéale 120 secondes après l'administration de cisatracurium suite à l'induction de l'anesthésie avec du propofol.

Les doses plus élevées raccourcissent le délai d'apparition du bloc neuromusculaire.

Le tableau suivant récapitule les données pharmacodynamiques moyennes lorsque le cisatracurium était administré à des doses de 0,1 à 0,4 mg/kg (de poids corporel) chez des patients adultes en bonne santé pendant une anesthésie aux opioïdes (thiopental/fentanyl/midazolam) ou par propofol.

**Tableau 1 : Données pharmacodynamiques moyennes après administration de diverses doses de cisatracurium**

Dose initiale de cisatracurium en mg/kg (de poids corporel)	Type d'anesthésie	Délai de suppression de 90 % de T1* (min)	Délai de suppression maximum de T1* (min)	Délai de récupération spontanée de 25 % de T1* (min)
0,1	Opioïde	3,4	4,8	45
0,15	Propofol	2,6	3,5	55
0,2	Opioïde	2,4	2,9	65
0,4	Opioïde	1,5	1,9	91

\*T1 : simple twitch ou première composante d'une réponse au train-de-quatre du muscle adducteur du pouce après stimulation électrique supramaximale du nerf cubital.

Une anesthésie à l'enflurane ou à l'isoflurane peut prolonger jusqu'à 15 % la durée d'action clinique d'une dose initiale de cisatracurium.

**Entretien :** Le bloc neuromusculaire peut être prolongé par des doses d'entretien de cisatracurium. Une dose de 0,03 mg/kg de poids corporel administrée pendant une anesthésie par propofol ou par opioïde procure environ 20 minutes de curarisation supplémentaire cliniquement efficace.

L'injection de doses d'entretien consécutives n'entraîne pas une prolongation progressive de l'effet.

**Récupération spontanée :** Lorsque la récupération spontanée du bloc neuromusculaire est commencée, sa vitesse est indépendante de la dose de cisatracurium administrée.

Au cours d'une anesthésie avec des opioïdes ou du propofol, les délais médians de récupération de 25 à 75 % et de 5 à 95 % sont respectivement de 13 et 30 minutes environ.

**Antagonisation :** Le bloc neuromusculaire induit par l'administration de cisatracurium est facilement inversé avec des doses standards d'anticholinestérasiques.

Après administration de l'antagoniste à environ 10 % de récupération de T1, les délais moyens de récupération de 25 à 75 % et jusqu'à récupération clinique complète (ratio T4/T1  $\geq$  0,7) sont respectivement de 4 et 9 minutes environ.

### Posologie chez l'enfant

**Intubation trachéale (chez l'enfant âgé de 1 mois à 12 ans) :** Comme chez l'adulte, la dose d'intubation recommandée de cisatracurium est de 0,15 mg/kg (de poids corporel) administrée rapidement en 5 à 10 secondes. Cette dose procure des conditions bonnes à excellentes pour l'intubation trachéale 120 secondes après l'injection de cisatracurium.

Les données pharmacocinétiques pour cette dose sont présentées dans les tableaux 2, 3 et 4.

Le cisatracurium n'a pas été étudié pour l'intubation chez les enfants des classes ASA III-IV. Les données sur l'utilisation du cisatracurium chez les enfants âgés de moins de 2 ans subissant une intervention chirurgicale majeure ou prolongée sont limitées.

Chez les enfants âgés de 1 mois à 12 ans, le cisatracurium a une durée d'effets cliniques plus courte et un profil de récupération spontanée plus rapide que ceux observés chez l'adulte dans des conditions anesthésiques similaires. De légères différences au niveau du profil pharmacodynamique ont été constatées entre les enfants âgés de 1 à 11 mois et ceux âgés de 1 à 12 ans, et sont récapitulées dans les tableaux 2 et 3.

**Tableau 2 : Enfants âgés de 1 à 11 mois**

Dose de cisatracurium en mg/kg (de poids corporel)	Type d'anesthésie	Délai de suppression de 90 % de T1 (min)	Délai de suppression maximum de T1 (min)	Délai de récupération spontanée de 25 % de T1 (min)
0,15	Halothane	1,4	2,0	52
0,15	Opiïde	1,4	1,9	47

**Tableau 3 : Enfants âgés de 1 à 12 ans**

Dose de cisatracurium en mg/kg (de poids corporel)	Type d'anesthésie	Délai de suppression de 90 % de T1 (min)	Délai de suppression maximum de T1 (min)	Délai de récupération spontanée de 25 % de T1 (min)
0,15	Halothane	2,3	3,0	43
0,15	Opiïde	2,6	3,6	38

**Quand l'utilisation de cisatracurium n'est pas requise pour l'intubation :** une dose inférieure à 0,15 mg/kg peut être utilisée. Les données pharmacodynamiques pour les doses de 0,08 et 0,1 mg/kg pour les enfants âgés de 2 à 12 ans sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Dose de cisatracurium en mg/kg (de poids corporel)	Type d'anesthésie	Délai de suppression de 90 % de T1 (min)	Délai de suppression maximum de T1 (min)	Délai de récupération spontanée de 25 % de T1 (min)
0,08	Halothane	1,7	2,5	31
0,1	Opiïde	1,7	2,8	28

L'administration de cisatracurium après le suxaméthonium n'a pas été étudiée chez l'enfant (voir rubrique 4.5).

L'halothane est susceptible d'allonger jusqu'à 20 % la durée de l'effet clinique d'une dose de cisatracurium. Il n'y a pas de données concernant l'utilisation du cisatracurium chez les enfants au cours d'anesthésies avec d'autres agents anesthésiques fluorocarbonés halogénés, mais l'on peut aussi s'attendre à ce que ces agents prolongent la durée de l'effet clinique d'une dose de cisatracurium.

**Entretien (enfants âgés de 2 à 12 ans) :** Le bloc neuromusculaire peut être prolongé par des doses d'entretien de cisatracurium. Chez les enfants âgés de 2 à 12 ans, une dose de 0,02 mg/kg de poids corporel administrée pendant une anesthésie par halothane procure environ 9 minutes de curarisation supplémentaire cliniquement efficace.

L'injection de doses d'entretien consécutives n'entraîne pas une prolongation progressive de l'effet.

Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander une dose d'entretien chez les enfants de moins de 2 ans. Cependant, des données très limitées provenant des études cliniques chez l'enfant de moins de 2 ans suggèrent qu'une dose d'entretien de 0,03 mg/kg pourrait prolonger le bloc neuromusculaire cliniquement efficace d'une durée pouvant aller jusqu'à 25 minutes au cours d'une anesthésie aux opioïdes.

**Récupération spontanée :** Lorsque la récupération du bloc neuromusculaire est commencée, sa vitesse est indépendante de la dose de cisatracurium administrée. Au cours d'une anesthésie avec des opioïdes ou de l'halothane, les délais médians de récupération de 25 à 75 % et de 5 à 95 % sont respectivement de 11 et 28 minutes environ.

**Antagonisation :** Le bloc neuromusculaire induit par l'administration de cisatracurium est facilement inversé avec des doses standards d'anticholinestérasiques. Après administration de l'antagoniste à environ 13 % de récupération de T1, les délais moyens de récupération de 25 à 75 % et jusqu'à récupération clinique complète (ratio T4/T1 0,7) sont respectivement de 2 et 5 minutes environ.

#### Utilisation en perfusion intraveineuse

##### Posologie chez l'adulte et chez l'enfant de 2 à 12 ans

L'entretien du bloc neuromusculaire peut être obtenu par perfusion de cisatracurium.

Un débit initial de perfusion de 3 µg/kg (de poids corporel)/min (0,18 mg/kg/h) est recommandé pour rétablir 89 à 99 % de suppression de T1 après l'apparition de signes de récupération spontanée. Après une période initiale de stabilisation du bloc neuromusculaire, un débit de 1 à 2 µg/kg (de poids corporel)/min (0,06 à 0,12 mg/kg/h) devrait être suffisant pour maintenir le bloc neuromusculaire à ce niveau chez la plupart des patients.

Il peut être nécessaire de réduire le débit de perfusion jusqu'à 40 % lorsque le cisatracurium est administré au cours d'une anesthésie par isoflurane ou enflurane (voir rubrique 4.5).

Le débit de perfusion dépendra de la concentration du cisatracurium dans la solution de perfusion, du degré de bloc neuromusculaire souhaité et du poids du patient.

Le tableau suivant donne des directives pour l'administration du cisatracurium non dilué.

**Tableau 5 : Débit de perfusion de Cisatracurium Accordpharma 2 mg/ml Solution injectable / pour perfusion**

Poids corporel du patient (kg)	Dose (µg/kg/min)				Débit de perfusion
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	mL/h
70	2,1	3,2	4,2	6,3	mL/h
100	3,0	4,5	6,0	9,0	mL/h

La perfusion continue à débit constant de cisatracurium ne provoque pas d'augmentation ou de diminution progressive de la curarisation.

Après arrêt de la perfusion de cisatracurium, la récupération spontanée du bloc neuromusculaire survient à une vitesse comparable à celle obtenue après administration d'un bolus unique.

#### **Posologie chez le nouveau-né (âgé de moins d'1 mois)**

L'utilisation du cisatracurium chez le nouveau-né est déconseillée dans la mesure où elle n'a pas été étudiée chez cette population de patients.

#### **Posologie chez le sujet âgé**

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Chez ces patients, le cisatracurium a un profil pharmacodynamique similaire à celui observé chez le patient adulte jeune mais, comme pour les autres curares, il peut avoir un délai d'action légèrement plus long.

#### **Posologie chez l'insuffisant rénal**

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal.

Chez ces patients, le cisatracurium a un profil pharmacodynamique similaire à celui observé chez les patients dont la fonction rénale est normale, mais il peut avoir un délai d'action légèrement plus long.

#### **Posologie chez l'insuffisant hépatique**

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant hépatique au stade terminal. Chez ces patients, le cisatracurium a un profil pharmacodynamique similaire à celui observé chez les patients dont la fonction hépatique est normale, mais il peut avoir un délai d'action légèrement plus court.

#### **Posologie chez le sujet atteint d'une pathologie cardiovasculaire**

L'administration de cisatracurium par injection en bolus rapide (en 5 à 10 secondes) à des patients adultes ayant une pathologie cardiovasculaire grave (Classe I-III de la New York Heart Association) et subissant une intervention de pontage aorto-coronarien (PAC), n'a pas provoqué d'effets cardiovasculaires cliniquement significatifs aux doses étudiées (allant jusqu'à 0,4 mg/kg (8 x DE95). Cependant, les données pour les doses supérieures à 0,3 mg/kg sont limitées dans cette population de patients.

Le cisatracurium n'a pas été étudié chez les enfants subissant une intervention chirurgicale cardiaque.

#### **Posologie chez le patient en unité de soins intensifs (USI)**

Le cisatracurium peut être administré en bolus et/ou en perfusion chez les adultes en USI.

Un débit de perfusion initial de cisatracurium de 3 µg/kg (de poids corporel)/min (0,18 mg/kg/h) est recommandé chez l'adulte en USI. Il peut exister d'importantes variations interindividuelles des besoins posologiques qui peuvent augmenter ou diminuer avec le temps. Lors des études cliniques, le débit de perfusion moyen était de 3 µg/kg/min [intervalle : 0,5 à 10,2 µg/kg (de poids corporel)/min (0,03 à 0,6 mg/kg/h)]. Le Tableau 6 donne des recommandations pour l'administration de cisatracurium 5 mg/ml, solution injectable/perfusion non dilué.

Le délai médian de récupération spontanée complète après une perfusion prolongée (jusqu'à 6 jours) de cisatracurium chez les patients en USI était de 50 minutes environ.

**Tableau 6 : Débit de perfusion de Cisatracurium 5 mg/ml Solution injectable / pour perfusion**

Poids corporel du patient (kg)	Dose (µg/kg/min)				Débit de perfusion
	1,0	1,5	2,0	3,0	
70	0,8	1,2	1,7	2,5	mL/h
100	1,2	1,8	2,4	3,6	mL/h

Le profil de récupération après perfusion de cisatracurium chez les patients en USI est indépendant de la durée de la perfusion.

#### **4.3 Contre-indications**

Le Cisatracurium Accordpharma est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au cisatracurium, à l'atracurium ou à l'acide benzènesulfonique.

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### **Précautions spécifiques au produit**

Le cisatracurium paralyse les muscles respiratoires ainsi que les autres muscles striés, mais n'a pas d'effet connu sur la conscience ou le seuil nociceptif. Cisatracurium Accordpharma doit uniquement être administré par, ou sous la supervision d'anesthésistes ou d'autres cliniciens qui sont familiarisés avec l'utilisation et l'action des curares. Des équipements doivent être disponibles pour l'intubation trachéale et le maintien de la ventilation pulmonaire et d'une oxygénation artérielle adéquate.

Le cisatracurium doit être administré avec prudence aux patients qui ont présenté une hypersensibilité à d'autres curares, car un taux élevé de sensibilité croisée (plus de 50 %) a été rapporté entre curares (voir rubrique 4.3).

Le cisatracurium n'a pas de propriétés vagolytiques ou ganglioplégiques significatives.

Par conséquent, Cisatracurium Accordpharma n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la fréquence cardiaque et ne neutralise pas la bradycardie induite par de nombreux agents anesthésiants ou par la stimulation vagale au cours des interventions chirurgicales.

La sensibilité à des curares non dépolarisants a été fortement accrue chez des patients présentant une myasthénie grave et d'autres formes de maladies neuromusculaires.

Une dose initiale de cisatracurium ne dépassant pas 0,02 mg/kg est recommandée chez ces patients.

Des anomalies sévères de l'équilibre acide-base et/ou de l'ionogramme sérique peuvent augmenter ou diminuer la sensibilité des patients aux curares.

Il n'existe aucune information sur l'utilisation du cisatracurium chez les nouveau-nés âgés de moins d'un mois en raison de l'absence d'étude dans cette population de patients.

Le cisatracurium n'a pas été étudié chez des patients ayant des antécédents d'hyperthermie maligne. Des études chez le porc sensible à l'hyperthermie maligne ont indiqué que le cisatracurium n'avait pas déclenché ce syndrome.

Aucune étude du cisatracurium n'a été menée chez des patients opérés sous hypothermie induite (25 à 28°C). Comme avec les autres curares, le débit de perfusion requis pour entretenir une relaxation chirurgicale adéquate dans ces conditions devrait être nettement plus faible.

Le cisatracurium n'a pas été étudié chez des patients brûlés, mais, comme pour les autres curares, la possibilité d'un accroissement des besoins posologiques et d'une plus courte durée d'action doit être prise en compte si Cisatracurium Accordpharma est administré à ces patients.

Cisatracurium Accordpharma est une solution hypotonique qui ne doit pas être perfusée dans la même tubulure qu'une transfusion sanguine.

#### **Patients en unité de soins intensifs (USI) :**

L'administration de laudanosine, un métabolite du cisatracurium, à fortes doses chez des animaux de laboratoire, a été associée à une hypotension transitoire et chez certaines espèces, des effets à type d'excitation cérébrale. Chez les espèces animales les plus sensibles, ces effets sont apparus à des concentrations plasmatiques de laudanosine similaires à celles qui ont été observées chez certains patients en USI après perfusion prolongée d'atracurium.

Du fait d'un débit de perfusion recommandé plus faible avec le cisatracurium qu'avec l'atracurium, les concentrations plasmatiques de laudanosine sont environ trois fois plus faibles qu'après une perfusion d'atracurium.

De rares cas de convulsions ont été rapportés chez des patients en USI qui avaient reçu de l'atracurium et d'autres agents. Ces patients présentaient généralement une ou plusieurs affections médicales prédisposant aux convulsions (par ex. traumatisme crânien, encéphalopathie hypoxique, œdème cérébral, encéphalite virale, urémie). Aucune relation de causalité avec la laudanosine n'a été établie.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Il a été montré que de nombreux médicaments influencent l'ampleur et/ou la durée de l'action des curares non dépolarisants, notamment :

##### Potentialisation de l'effet :

Par des agents anesthésiants tels que l'enflurane, l'isoflurane, l'halothane (voir rubrique 4.2) et la kétamine, par d'autres curares non dépolarisants ou par d'autres médicaments tels que les antibiotiques (dont les aminoglycosides, les polymyxines, la spectinomycine, les tétracyclines, la lincomycine et la clindamycine), les médicaments antiarythmiques (dont le propranolol, les inhibiteurs calciques, la lidocaïne, le procaïnamide et la quinidine), les diurétiques, (dont le furosémide et probablement les thiazides, le mannitol et l'acétazolamide), les sels de magnésium et de lithium et les médicaments ganglioplégiques (trimétaphan, hexaméthonium).

Dans de rares cas, certains médicaments peuvent aggraver ou révéler une myasthénie grave latente, voire induire un syndrome myasthénique, provoquant ainsi une augmentation de la sensibilité aux curares non dépolarisants. Ces médicaments comprennent divers antibiotiques, des bêta-bloquants (propranolol, oxprénolol), des antiarythmiques (procaïnamide, quinidine), des médicaments antirhumatismaux (chloroquine, D-pénicillamine), le trimétaphan, la chlorpromazine, les stéroïdes, la phénytoïne et le lithium.

L'administration de suxaméthonium pour prolonger les effets des bloqueurs neuromusculaires non dépolarisants peut entraîner un blocage prolongé et complexe qui peut être difficile à inverser avec les anticholinestérases.

Effet diminué :

Un effet diminué est observé après l'administration chronique préalable de phénytoïne ou de carbamazépine.

Le traitement par les anti-cholinestérases, fréquemment utilisé dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, comme le donépézil, peuvent raccourcir la durée d'action et diminuer l'ampleur du bloc neuromusculaire induit par le cisatracurium.

Aucun effet :

L'administration préalable de suxaméthonium n'a aucun effet sur la durée du bloc neuromusculaire après des bolus de Cisatracurium ou sur les exigences de débit de perfusion.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du cisatracurium chez la femme enceinte. Les études chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne les effets sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition et le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'être humain n'est pas connu.

Le cisatracurium ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

##### Allaitement

On ne sait pas si le cisatracurium ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Un risque pour les nourrissons allaités ne peut pas être exclu. Compte tenu de sa courte demi-vie, il ne devrait toutefois pas y avoir d'effet sur le nourrisson allaité si la mère reprend l'allaitement après dissipation des effets de la substance. Par mesure de précaution, l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement. Il est ensuite recommandé de s'abstenir d'allaiter pendant cinq demi-vies d'éliminations du cisatracurium, c.-à-d. pendant environ 3 heures après la dernière dose ou la fin de la perfusion de cisatracurium.

##### Fertilité

Il n'a pas été mené d'études sur la fertilité chez les animaux.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Cette précaution ne s'applique pas à l'utilisation de Cisatracurium Accordpharma.

Le Cisatracurium Accordpharma étant toujours utilisé en association avec une anesthésie générale, les précautions habituelles relatives à l'accomplissement des tâches après une anesthésie générale s'appliquent.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les données tirées de plusieurs études cliniques internes regroupées ont été utilisées pour déterminer la fréquence des effets indésirables très fréquents à peu fréquents.

La convention ci-après a été utilisée pour la classification des fréquences :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ),  
Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ),  
Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ),  
Rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ),  
Très rare ( $< 1/10\ 000$ ),  
Fréquence indéterminée (ne put pas être estimé à partir des données disponibles).

### ***DONNÉES DES ÉTUDES CLINIQUES***

#### **Affections cardiaques**

Fréquent Bradycardie

#### **Affections vasculaires**

Fréquent Hypotension  
Peu fréquent Rougeur cutanée

#### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Peu fréquent Bronchospasme

#### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Peu fréquent Éruption cutanée

### ***DONNÉES OBTENUES POST-COMMERCIALISATION***

#### **Affections du système immunitaire**

Très rare Réaction anaphylactique, choc anaphylactique

Des réactions anaphylactiques plus ou moins sévères, y compris un choc anaphylactique, ont été observées après l'administration d'agents curarisants. Très rarement ces réactions anaphylactiques sévères ont été rapportées chez des patients ayant reçu cisatracurium en association avec un ou plusieurs produits anesthésiques.

#### **Affections musculo-squelettiques et systémiques**

Très rare Myopathie, faiblesse musculaire

Des cas de faiblesse musculaire et/ou de myopathie ont été rapportés suite à l'utilisation prolongée de myorelaxants chez des patients en état grave en USI. La plupart de ces patients recevaient un traitement concomitant par corticostéroïdes.

Ces effets ont été rapportés peu fréquemment en association avec le cisatracurium et un effet de causalité n'a pas été établi.

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé  
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

#### **4.9 Surdosage**

## **Signes et symptômes**

On s'attend à ce qu'une paralysie musculaire prolongée et ses conséquences soient les signes principaux d'un surdosage par le cisatracurium.

## **Prise en charge**

Il est essentiel de maintenir la ventilation pulmonaire et l'oxygénation artérielle jusqu'à l'observation d'une respiration spontanée adéquate. La sédation totale est nécessaire puisque la vigilance n'est pas altérée par le cisatracurium. La récupération peut être accélérée par l'administration d'anticholinestérasiques dès l'observation des premiers signes d'une récupération spontanée.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

#### **Mode d'action**

Le cisatracurium est un curare (bloqueur neuromusculaire), code ATC : M03A C11.

Le cisatracurium est un relaxant des muscles striés, non dépolarisant, à durée d'action intermédiaire, de la famille des benzyloquinolines.

#### **Les effets pharmacodynamiques**

Les études cliniques menées chez l'homme indiquent que le cisatracurium n'est pas associé à une libération d'histamine dose-dépendante, même à des doses allant jusqu'à 8 x DE95.

Le cisatracurium se lie aux récepteurs cholinergiques sur la plaque motrice terminale pour antagoniser l'action de l'acétylcholine, provoquant un bloc compétitif de la transmission neuromusculaire. Cette action est facilement antagonisée par des anticholinestérasiques tels que la néostigmine ou l'édrophonium.

La DE95 du cisatracurium (dose nécessaire pour produire une suppression de 95 % de la réponse du muscle adducteur du pouce à la stimulation du nerf cubital) a été estimée à 0,05 mg/kg de poids corporel au cours d'anesthésies par opioïdes (thiopental / fentanyl / midazolam).

La DE95 du cisatracurium chez l'enfant au cours d'une anesthésie par halothane est de 0,04 mg/kg.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### **Biotransformation/Élimination**

Le cisatracurium est dégradé dans l'organisme au pH et à température physiologiques par élimination de Hofmann (processus chimique) pour former de la laudanosine et un métabolite, l'acrylate monoquaternaire. L'acrylate monoquaternaire est hydrolysé par des estérases plasmatiques non spécifiques pour former un métabolite, l'alcool monoquaternaire. L'élimination du cisatracurium est en majorité indépendante des organes, mais le foie et les reins sont les principales voies d'élimination de ses métabolites.

Ces métabolites ne possèdent aucune activité curarisante.

### **Pharmacocinétique chez l'adulte**

La pharmacocinétique du cisatracurium, selon une analyse non compartimentale, est indépendante de la dose dans l'intervalle de doses étudié (0,1 à 0,2 mg/kg, c.-à-d. 2 à 4 x DE95).

Un modèle de pharmacocinétique de population confirme et élargit ces résultats jusqu'à 0,4 mg/kg (8 x DE95). Les paramètres pharmacocinétiques après administration de doses de 0,1 et 0,2 mg/kg de cisatracurium à des patients adultes en bonne santé opérés sont récapitulés dans le tableau ci-dessous :

<b>Paramètre</b>	<b>Intervalle des valeurs moyennes</b>
Clairance	4,7 à 5,7 mL/min/kg
Volume de distribution à l'état d'équilibre	121 à 161 mL/kg
Demi-vie d'élimination	22 à 29 min

### **Pharmacocinétique chez le sujet âgé**

Il n'y a aucune différence cliniquement significative au niveau de la pharmacocinétique du cisatracurium entre le sujet âgé et l'adulte jeune. Le profil de récupération est également inchangé.

### **Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal/hépatique**

Il n'y a aucune différence cliniquement importante au niveau de la pharmacocinétique du cisatracurium entre l'insuffisant rénal ou hépatique au stade terminal et l'adulte jeune en bonne santé. Leurs profils de récupération sont également inchangés.

### **Pharmacocinétique au cours des perfusions**

La pharmacocinétique du cisatracurium après perfusion est similaire à celle observée après injection d'un bolus unique. Le profil de récupération après perfusion de cisatracurium est indépendant de la durée de la perfusion et est similaire à celui observée après injection d'un bolus unique.

### **Pharmacocinétique chez les patients en unité de soins intensifs (USI)**

La pharmacocinétique du cisatracurium chez les patients en USI sous perfusion prolongée est similaire à celle des adultes en bonne santé opérés, sous perfusion ou après injection d'un bolus unique. Le profil de récupération après perfusion de cisatracurium chez les patients en USI est indépendant de la durée de la perfusion.

Les concentrations des métabolites sont plus élevées chez les patients en USI ayant des anomalies des fonctions rénale et/ou hépatique (voir rubrique 4.4).

Ces métabolites ne contribuent pas au bloc neuromusculaire.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

### **Toxicité aiguë**

Des études pertinentes de toxicité aiguë du cisatracurium n'ont pu être réalisées. Pour les symptômes de toxicité, voir rubrique 4.9.

### **Toxicité subaiguë :**

Des études de toxicité en administration répétée, pendant trois semaines chez le chien et le singe, n'ont pas montré de signes de toxicité spécifiques au produit.

### **Mutagénicité**

Le cisatracurium ne s'est pas montré mutagène lors de tests de mutagénicité *in vitro* sur bactéries à des concentrations allant jusqu'à 5000 µg/plaque.

Lors d'une étude de cytogénétique *in vivo* chez le rat, aucune anomalie chromosomique significative n'a été constatée pour des doses jusqu'à 4 mg/kg administrées en sous-cutanée.

Le cisatracurium s'est montré mutagène lors d'un test de mutagénicité *in vitro* sur cellules de lymphome de souris, à des concentrations supérieures ou égales à 40 µg/ml.

La pertinence clinique d'une seule réponse positive à un test de mutagénicité pur un médicament administré de façon peu fréquente et/ou brève est discutable.

### **Carcinogénicité**

Aucune étude de carcinogénicité n'a été effectuée.

### **Toxicologie de la reproduction**

Aucune étude de fertilité n'a été effectuée. Les études de reproduction chez le rat n'ont révélé aucun effet indésirable du cisatracurium sur le développement fœtal.

### **Tolérance locale**

Le résultat d'une étude d'administration intra-artérielle chez le lapin a montré que l'injection de cisatracurium est bien tolérée et qu'aucune modification liée au médicament n'a été constatée.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Solution d'acide benzènesulfonique, eau pour préparations injectables.

### **6.2. Incompatibilités**

Il a été montré que la dégradation du bésilate de cisatracurium se produisait plus rapidement dans du soluté injectable de Ringer lactate, et dans un mélange de dextrose à 5 % et de soluté injectable de Ringer lactate, que dans les liquides de perfusion mentionnés à la rubrique 6.6.

Il est donc recommandé de ne pas utiliser le soluté injectable de Ringer's lactate avec du dextrose à 5 %, ni du soluté de Ringer's lactate, comme diluants pour la préparation des solutions de Cisatracurium pour perfusion.

Le cisatracurium n'est stable qu'en solution acide et ne doit donc pas être mélangé, dans la même seringue ou la même ligne d'injection, avec des solutions alcalines telles que le thiopental sodique. Il n'est pas compatible avec le kétorolac trométamol ni l'émulsion injectable de propofol.

### **6.3. Durée de conservation**

Durée de conservation avant ouverture : 18 mois.

Durée de conservation du médicament dilué.

La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant au moins 24 heures à 5°C et à 25°C (voir rubrique 6.6).

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C.

#### **6.4. Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

2,5 ml dans un flacon en verre : boîte de 5 flacons

5 ml dans un flacon en verre : boîte de 5 flacons

10 ml dans un flacon en verre : boîte de 5 flacons

Flacon en verre transparent, neutre, de type I, muni d'un bouchon en caoutchouc butylique bromo et capsule amovible.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Ce produit est exclusivement destiné à un usage unique. N'utiliser que des solutions limpides et pratiquement incolores ou très légèrement colorées en jaune/jaune verdâtre. Le produit doit être contrôlé visuellement avant l'utilisation, et si l'aspect visuel a changé ou si le contenant est endommagé, le produit doit être jeté.

La stabilité physico-chimique de la solution diluée de cisatracurium a été démontrée pendant au moins 24 heures à 5°C et à 25°C à des concentrations comprises entre 0,1 et 2 mg/ml dans les liquides de perfusion suivants, dans des poches pour perfusion en polychlorure de vinyle ou en polypropylène.

Solution pour perfusion intraveineuse de chlorure de sodium (0,9 % p/v).

Solution pour perfusion intraveineuse de glucose (5 % p/v).

Solution pour perfusion intraveineuse de chlorure de sodium (0,18 % p/v) et de glucose (4 % p/v).

Solution pour perfusion intraveineuse de chlorure de sodium (0,45 % p/v) et de glucose (2,5 % p/v).

Toutefois, comme le produit ne contient aucun agent de conservation antimicrobien, la dilution doit être effectuée immédiatement avant l'utilisation, ou bien être conservée de la manière indiquée à la rubrique 6.3.

Il a été montré que le cisatracurium est compatible avec les médicaments suivants qui sont utilisés couramment en péri-opératoire, en cas d'administration intraveineuse concomitante à travers une tubulure en Y : chlorhydrate d'alfentanil, dropéridol, citrate de fentanyl, chlorhydrate de midazolam et citrate de sufentanil. Lorsque d'autres médicaments sont administrés à travers la même tubulure ou le

même cathéter que le cisatracurium, il est recommandé de rincer chaque médicament avec un volume adéquat de solution intraveineuse adaptée, par exemple, une solution de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse (0,9 % p/v).

Comme pour tous les médicaments administrés par voie intraveineuse, quand une petite veine est choisie comme site d'injection du cisatracurium, la veine doit être rincée avec une solution intraveineuse adaptée, par exemple, une solution de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse (0,9 %, p/v).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht  
Pays-Bas

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

2,5 ml : BE557893  
5 ml : BE557902  
10 ml : BE557911

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Première autorisation : 07/04/2020

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 12/2023